



Rekomendacja nr 44/2014

z dnia 10 lutego 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii rytuksymabem w rozpoznaniu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna). Nie odnaleziono wiarygodnych badań wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności wskazanej terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wyszukane rekomendacje kliniczne nie wskazywały rytuksymabu jako jednej z opcji terapeutycznych w małopłytkowości wtórnej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Rytuksymab w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna) w trybie zlecenia z art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek MabThera (rytuksymab) jest zarejestrowany we wskazaniach: chłoniaki nieziarnicze (NHL) (ICD-10: C82-C83), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) (ICD-10: C91.1), reumatoidalne zapalenie stawów (ICD-10: M05-M06) oraz ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym (ICD-10: M31.3) i mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe (ICD-10: M31.7). Oceniane wskazanie jest zatem wskazaniem pozarejestrycyjnym, nieujęty w ChPL (tzw. *off-label*).

Problem zdrowotny

Małopłytkowości należą do najczęściej występujących skaz krwotocznych.



Według ekspertów poproszonych o opinię, rozpoznanie D69.5 (małopłytkowość wtórna) jest rozpoznaniem nieprecyzyjnym i obejmuje szereg stanów, w których małopłytkowość jest skutkiem lub powikłaniem innych chorób (np. małopłytkowość polekowa, poinfekcyjna, poheparynowa, noworodkowa, w przebiegu uszkodzenia szpiku, w przebiegu chłoniaków, potransfuzyjna). Klasyfikacja ICD10 nie uwzględnia tych stanów, więc stąd są one w odczuciu ekspertów objęte kodem D69.5.

Do małopłytkowości wtórnych ekspert zalicza również oporną na leczenie lub nawracającą plamicę zakrzepową małopłytkową, choć jego zdaniem ta jednostka chorobowa może mieścić się również w kodzie M31.1 (zakrzepowa mikroangiopatia).

Małopłytkowość wtórna nie jest jednolitym schorzeniem, ale stanowi bardzo niejednorodną grupę stanów klinicznych/schorzeń o bardzo zróżnicowanej etiologii i patogenezie.

Mechanizm powstawania małopłytkowości polega na niedostatecznym wytwarzaniu płytek (małopłytkowości „centralne”), nadmiernym ich niszczeniu (małopłytkowości „obwodowe”), sekwestracji w śledzionie lub rozcieńczeniu we krwi. W pewnych stanach chorobowych w powstawaniu małopłytkowości uczestniczą dwa lub więcej mechanizmy.

Charakterystyczną cechą małopłytkowości są krwawienia skórno-śluzówkowe, pojawienie się drobnych wybroczyn na skórze i na śluzówkach jamy ustnej. Często występują krwawienia z dziąseł, nosa, dróg moczowych i dróg rodnych u kobiet. Do cięższych powikłań należą krwawienia z przewodu pokarmowego. Śmiertelnym powikłaniem mogą być krwawienia śródczaszkowe.

W diagnostyce małopłytkowości ważnym problemem jest wykluczenie tzw. małopłytkowości rzekomej (pseudotrombocytopenia), która jest wyłącznie artefaktem laboratoryjnym, wynikającym z aglutynacji płytek we krwi pobranej z dodatkiem EDTA. W małopłytkowości rzekomej liczba płytek oznaczona we krwi pobranej z dodatkiem heparyny lub cytrynianu jest prawidłowa, płytki są obecne w rozmazie krwi obwodowej.

Leczenie zależy od etiologii małopłytkowości wtórnej. Często dobre rezultaty daje leczenie choroby podstawowej, która jest przyczyną powstawania małopłytkowości.

Opis wnioskowanego świadczenia

Rytuksymab (kod ATC: L01X C02, przeciwciała monoklonalne) wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarnicznych (NHL) z komórek B.

Rytuksymab zarejestrowany jest w leczeniu: chłoniaków nieziarnicznych, przewlekłej białaczki limfocytowej, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego.

Alternatywna technologia medyczna

Wśród odnalezionych rekomendacji klinicznych większość dotyczyła postępowania w małopłytkowości poheparynowej.

Ekspert kliniczny, poproszony przez Agencję o przedstawienie opinii, zauważył, że rozpoznanie D69.5 (małopłytkowość wtórna) jest nieprecyzyjne i obejmuje szereg stanów, w których małopłytkowość jest skutkiem lub powikłaniem innych chorób (np. małopłytkowość polekowa, poinfekcyjna, poheparynowa, noworodkowa, w przebiegu uszkodzenia szpiku, w przebiegu chłoniaków, potransfuzyjna), których klasyfikacja ICD10 nie uwzględnia. Ponadto w przekazanej opinii odniósł się jedynie do dwóch rodzajów małopłytkowości wtórnej: opornej, wtórnej małopłytkowości immunologicznej oraz opornej lub nawracającej plamicy zakrzepowej małopłytkowej, podkreślając, że ta druga jednostka chorobowa może mieścić się również w kodzie M31.1 (zakrzepowa

mikroangiopatia). Zgodnie z opinią, grupy leków stosowane obecnie w Polsce w zależności od rozpoznania to:

1. Oporna, wtórna małopłytkowość immunologiczna, głównie wtórna do chorób z autoagresji (np. toczeń układowy) lub do pospolitego zmiennego niedoboru odporności: kolejne próby leczenia glikokortykosteroidami (zmienione dawki, zmienione preparaty, pulsy), leki immunosupresyjne (np. cyklofosfamid, azatiopryna, w zależności od tolerancji, dostępności i rodzaju choroby podstawowej), próby leczenia choroby podstawowej, w wybranych przypadkach splenektomia.

2. Oporna lub nawracająca plamica zakrzepowa małopłytkowa: kontynuacja (ew. intensyfikacja) plazmaferez, kontynuacja glikokortykosteroidów, leki immunosupresyjne.

Wymienione przez eksperta jednostki chorobowe nie wyczerpują wszystkich rodzajów małopłytkowości wtórnej.

Biorąc pod uwagę powyższe, nie jest możliwe wskazanie właściwych komparatorów dla danej technologii. Wydaje się, że w leczeniu małopłytkowości wtórnych istnieje duży wachlarz opcji terapeutycznych, zarówno technologii lekowych, jak i nielekowych, stosowanych w zależności od przyczyny małopłytkowości. W dodatku, jak wynika z odnalezionej literatury, wiele z nich to terapie eksperymentalne.

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny (Liang 2012) spełniający przyjęte kryteria włączenia. Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu u dzieci z małopłytkowością immunologiczną (ITP), zarówno pierwotną, jak i wtórną.

Wszystkie badania kwalifikujące się do analizy skuteczności w tym przeglądzie systematycznym (serie przypadków) nie zawierają porównania efektywności pomiędzy grupą z rytuksymabem a grupą bez rytuksymabu (brak grupy kontrolnej). Na uzyskany wskaźnik odpowiedzi może mieć wpływ wiele potencjalnych czynników, takich jak leczenie przed i w połączeniu z rytuksymabem, przyczyna i rozwój ITP.

Autorzy doszli do wniosku, że włączone do przeglądu systematycznego badania, choć o niższej wiarygodności niż badania randomizowane (RCT), wykazały jednak, że rytuksymab daje dobrą odpowiedź w postaci wzrostu ilości płytek krwi, zarówno u dzieci z pierwotną, jak i u dzieci z wtórną małopłytkowością immunologiczną.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego odnoszą się jedynie do trzech rodzajów małopłytkowości wtórnej w populacji dzieci – małopłytkowości immunologicznej związanej z: zespołem Evansa, układowym toczeniem rumieniowatym, autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących innych rodzajów małopłytkowości wtórnych.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera, do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często $\geq 1/10$) rejestrowanych w badaniach klinicznych lub badaniach rejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych rytuksymabem w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia

z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często $\geq 1/10$) zgłaszanych podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujących u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt MabThera należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, reakcje związane z wlewem dożylnym (nadciśnienie tętnicze, mdłości, zaczerwienienie, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień), ból głowy, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM.

Działania niepożądane odnotowano w 3 spośród 4 badań klinicznych (Bennett 2006, Bader-Meunier 2007, Rao 2009) odnoszących się do małopłytkowości wtórnej, włączonych do odnalezionego przeglądu systematycznego (Liang 2012).

W badaniu Bennett 2006 odnotowano ciężkie działania niepożądane nie zagrażające życiu natychmiast lub działania niepożądane zagrażające życiu, do których należały: choroba posurowicza (N=2), zakażenia wirusowe (ospa wietrzna) (N=1), niedociśnienie (N=1). W sumie działania niepożądane odnotowano u 23 z 36 pacjentów.

W badaniu Bader-Munier 2007 zarejestrowano ciężkie działania niepożądane nie zagrażające życiu natychmiast lub działania niepożądane zagrażające życiu w postaci przemijającej neutropenii (N=3), zapalenia płuc (N=1). W sumie działania niepożądane zarejestrowano u 7 z 11 pacjentów.

W badaniu Rao 2009 nie zanotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych nie zagrażających życiu natychmiast lub działań niepożądanych zagrażających życiu. W sumie działania niepożądane zarejestrowano u 3 z 6 pacjentów.

W żadnym z badań nie zarejestrowano zgonu pacjentów.

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) i Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu, w których informowano o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończonej zgonem, reakcjach na wlew dożylny, prowadzących do zgonu, ciężkich reakcjach skórnych, takich jak toksyczna nekroliza naskórka (TEN) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów przyjmujących preparat MabThera (Europa) lub Rituxan (USA).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), rytuksymab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach dwóch programów lekowych („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)” oraz „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)) oraz w ramach chemioterapii. Lek dostępny jest bezpłatnie.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem Ministra Zdrowia oraz w korespondencji Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia rytuksymab w rozpoznaniu: D69.5 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W okresie od stycznia 2012 do czerwca 2013 złożone zostały 2 wnioski (1 w 2012 r. i 1 w 2013 r.) oraz wydane 2 zgody (1 w 2012 r. i 1 w 2013 r.) na łączną kwotę 105191,76 PLN (34 967,76 PLN w 2012 r. i 70 224,00 PLN w 2013 r.).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w małopłytkowościach o różnej etiologii. W żadnej z nich nie wymieniono rytuksymabu jako opcji terapeutycznej w leczeniu małopłytkowości wtórnych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych rytuksymabu we wskazaniu małopłytkowość wtórna.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 48/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-49/2013. Rytuksymab we wskazaniu: małopłytkowość wtórna (D69.5). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.